

Der Einfluß von adrenocorticotropem Hormon
auf die Corticoidausscheidung von Patienten
mit Endangitis obliterans und Sudeck und die
Zusammenhänge dieser Krankheiten mit einer
Hormondysregulation

von

WALDEMAR HODES

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

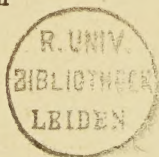
Vorstand: Professor Dr. E. K. F r e y

Der Einfluss von adrenocorticotropem Hormon auf die
Corticoidausscheidung von Patienten mit Endangitis
obliterans und Sudeck und die Zusammenhänge dieser
Krankheiten mit einer Hormondysregulation.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfasst und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt



von

Waldemar H o d e s

aus

Neustadt a. d. Weinstrasse

1 9 5 7

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. E. K. Frey

Dekan: Prof. Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: **28.1.58**

Meinem lieben Vater

in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554010_0037

Disposition der Arbeit.

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	3
B. I.	
1. Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH).....	4
2. Beziehungen zwischen Hypophyse und NNR.....	5
3. Die NNR-Hormone.....	7
4. Allgemeiner Wirkungsmechanismus der Corticoide	12
5. Wirkung der Gluco- und Mineralocorticoide und des STH auf das reaktive Geschehen.....	14
6. Der Antagonismus zwischen Gluco- und Mineralo- corticoiden bezüglich ihrer Wirkung im reakti- ven Geschehen.....	16
7. Beweise für die tatsächliche Sekretion der Mineralocorticoide.....	16
8. Die Beziehungen zwischen STH und den Corti- coiden.....	17
<u>II. Die Endangitis obliterans</u>	19
1. Geschichtliches über die Auffassung der Genese der Endangitis.....	19
2. Heutige Auffassung der Genese.....	20
3. Erklärung der wesensmässigen Einheiten zwischen Endangitis und Arteriosklerose.....	21
4. Die Rolle der NNR-Hormone bei der Genese der Endangitis.....	22
5. Diskussion.....	23
6. Der Einfluss von ACTH auf die Corticoidausschei- dung von Patienten mit Endangitis.....	23
<u>III. Das Sudeck-Syndrom</u>	26
1. Allgemeines über das Auftreten des Sudeck.....	26
2. Die Symptome des Sudeck.....	27
3. Das histologische Bild beim Sudeck.....	28
4. Erklärungsversuche der Ursache des Sudeck.....	29
5. Bedeutung einer Hormondysregulation beim Sudeck.....	30

	Seite
6. Diskussion.....	34
7. Der Einfluss des ACTH auf die Corticoid- ausscheidung von Patienten mit Sudeck.....	35
C. <u>Zusammenfassung</u>	37
<u>Literaturverzeichnis</u>	40
<u>Lebenslauf</u>	47

Die Endokrinologie ist eine relativ junge Wissenschaft. Zwar waren seit geraumer Zeit die engen Beziehungen zwischen gewissen Drüsen und der Blutbahn bekannt, die eigentliche Endokrinologie datiert man aber erst auf das Jahr 1889 als Brown - Séquard über Verjüngungsbeobachtung durch wässrige Hodenextrakte berichtete. Die Bedeutung der innersekretorischen Organe für das Leben geht aus den schweren Störungen hervor, die nach ihrer Entfernung oder ihrer Erkrankung auftreten.

Wesentlicher als die primären Krankheiten der innersekretorischen Organe sind ihre sekundären Krankheiten. Tumoren und Hyperplasien von endokrinen Drüsen, dadurch bedingte Hormonüberdosierung oder Zerstörung von innersekretorischen Organen mit Hormonmangelsymptomen sind lehrreiche einfache Experimente der Natur. Viel bedeutender sind die hormonellen Störungen, die infolge der schlechten Anpassung an Stress entstehen. Nach Selye verstehen wir unter Stress die Summe der nichtspezifischen, biologischen Ereignisse, die zur Kenntnis genommen werden und hormonelle Abwehrkräfte mobilisieren (61). Selye nannte diese Anpassungsfähigkeit des Organismus Adaptation, die in drei Phasen verläuft: Die nicht spezifischen Ereignisse stellen eine Alarmreaktion dar, die bei normaler Reaktionslage zur Adaptation führt. Versagt diese, so kommt es zur sog. Adaptationskrankheit.

Bei dieser Reaktionskette ist nach den heutigen Erkenntnissen vor allem das Hypophysen-Nebennierenrindensystem beteiligt. Dieses System ist für das Leben des Menschen in vieler Hinsicht entscheidend.

Selye (61) schreibt im Vorwort seines Buches über das Adaptationssyndrom: "Die Fähigkeit, sich anzupassen, charakterisiert das Leben wahrscheinlich am stärksten. Keine der grossen Kräfte der unbeseelten Materie erhält die Unabhängigkeit und Individualität natürlicher Einheiten mehr als die Alarmbereitschaft und die Fähigkeit zu Veränderungen, die wir als Leben bezeichnen und deren Verlust Tod bedeutet."

Es besteht vielleicht sogar eine gewisse Parallele zwischen der Intensität des Lebendigseins und dem Ausmass der Anpassungsfähigkeit bei jedem Tier, bei jedem Menschen."

Die Arbeit gibt einen Überblick über die Hormone der Hypophyse und Nebennierenrinde, von denen die Anpassungsfähigkeit abhängig ist. Es wird versucht, die Beziehungen zwischen Funktionsvermögen dieser endokrinen Drüsen und der Genese der Endangitis obliterans und des Sudecksyndroms darzulegen.

Dabei wird offenbar, dass es unter den verschiedensten Einflüssen, die einen Stresszustand darstellen, nur dann zu Adaptationskrankheiten kommt, wenn sich das Adaptationssyndrom durch ungünstig wirkende "bedingende Faktoren" nicht normal entwickeln kann.

Das adrenocorticotrope Hormon (ACTH).

Obwohl schon früher mit ungereinigten Hypophysenvorderlappen-Präparaten gearbeitet worden war, gelang es erst 1943 L i (1) und S a y e r s (2) unabhängig voneinander ein als homogen betrachtetes Protein mit ausschliesslich adrenocorticotroper Wirkung zu isolieren. Dieses Protein, aus Schweinehypophysen gewonnen, wurde als L i - S a y e r s Protein bezeichnet und schliesslich allgemein ACTH benannt. 1944 wurde von M u n s o n (3) ein ähnliches, La-1-A genanntes, Präparat dargestellt, das als internationales ACTH Standardpräparat akzeptiert wurde.

Früher glaubte man, die Hormonwirkung liege in einem Fragment des Protein-Moleküls, neuerdings konnte jedoch nachgewiesen werden, dass das aktive Prinzip nicht an das Proteinmolekül gebunden ist, vielmehr scheint es sich, wie L i (4) annimmt, um ein Polypeptid zu handeln. A s t w o o d (5) und M o r r i s (6) dagegen sind der Ansicht, über die Struktur von ACTH könne noch nichts gesagt werden. Es ist noch ungewiss, ob ACTH von den basophilen oder acidophilen Zellen des

Hypophysenvorderlappens gebildet wird. H e r l a n t (7) konnte die acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens dafür spezifizieren. Dem widerspricht aber das basophile Adenom des Hypophysenvorderlappens bei Morbus C u s h i n g, zumal die nach ACTH-Gaben an der Hypophyse auftretenden Adenome mit hyalin veränderten basophilen Zellen denen bei spontanem Morbus C u s h i n g ähnlich sind (8).

Manche Autoren nehmen auf Grund anderer Wirkungsdifferenzen (9) oder verschiedener chemischer Fraktionen mindestens zwei adrenocorticotrope Hormone an. Klinisch ist diese Annahme völlig bedeutungslos, da die mit dem Ascorbinsäuretest festgestellte Wirksamkeit eines ACTH-Präparates mit der therapeutischen Wirksamkeit völlig konform geht (10). Daher darf man mit S a y e r s (11) annehmen, dass es nur bei ACTH gibt, das die Sekretion der Nebennierenrinde beeinflusst.

Hypophyse und Nebennierenrinde.

Die Beziehungen zwischen Nebenniere und Hypophyse wurden erstmals 1924 von E v a n s erkannt. Er hatte als erster beobachtet, dass nach Injektion von Hypophysenextrakten eine Hypertrophie der Nebennierenrinde eintrat. E v a n s folgerte daraus, dieser Extrakt müsse einen Wirkstoff enthalten, der das Wachstum der Nebennierenrinde fördert. 1927 fand S m i t h (12), dass nach Exstirpation der Hypophyse die Nebennierenrinde atrophisch wurde. Nach Implantation von frischem Drüsengewebe verschwand die Atrophie und die Nebennierenrinde nahm ihre normale histologische Struktur wieder an.

Ebenso ruft ein mehr oder weniger an ACTH eine krankhafte Veränderung der Nebennierenrinde hervor. Bei langdauernder ACTH Verabreichung entsteht das gleiche Erscheinungsbild wie beim Cushingsyndrom, nämlich basophiles Adenom des Hypo-

physenvorderlappens und Hypertrophie der Nebennierenrinde. Bei Morbus Cushing ist wie T h o r n und F o r s h a m (13) feststellte, die Ausschüttung von ACTH erhöht. Auf das Nebennierenmark hat ACTH keinen Einfluss. Durch Versuche mit radioaktiviertem ACTH konnte eine ausschliessliche Affinität des ACTH zur Nebennierenrinde festgestellt werden. Durch Perfusion einer überlebenden Nebennierenrinde mit ACTH kam man zu dem Ergebnis, dass Hydrocortison und Corticosteron neben den Ketosteroiden die hauptsächlichsten der von der Nebennierenrinde unter ACTH Stimulation sekretierten Nebennierenrinden-Hormone darstellen (15).

Die Steuerung der ACTH Sekretion wird in erster Linie auf humoralem Wege über den Hypothalamus zur Hypophyse angenommen. Der Blutstrom fliesst vom Hypothalamus zur Hypophyse (16). Der Titer der Corticosteroidwerte im Blut wirkt umgekehrt proportional auf die ACTH Sekretion der Hypophyse (17). Dabei ist der Einfluss der verschiedenen Nebennierenrinden-hormone auf die Hypophysenstimulierung, wie S a y e r s feststellte, nicht gleichmässig, vielmehr spielen die 11-17 o-Corticosteroide (Cortison und Hydrocortison) die grösste Rolle (17).

Zwischen Hypothalamus und Hypophyse wurden bisher keine nervösen Verbindungen festgestellt. Bekannterweise hat aber das Vegetativum einen Einfluss auf die Nebennierenrindenfunktion, und zwar erzeugt ein Überwiegen des Sympathicus eine sichtbare Vergrösserung der äusseren Fasciculatakerne der Nebennierenrinde, ein Überwiegen des Parasympathicus eine deutliche Verkleinerung. Diese Veränderungen sind einer Mehr- oder Minderproduktion von Hormonen gleichzusetzen (18). Da diese Veränderungen nach Entfernung der Hypophyse nicht auftreten, muss die Ursache in vermehrter oder verminderter ACTH Sekretion liegen.

Ausserdem ist es möglich durch elektrische Reizung hypothalamischer Zentren oder durch Stimulation sensibler Nerven eine er-

höhte ACTH Sekretion zu bewirken (19). Der Weg ist zwar noch nicht ganz geklärt. Vom Zwischenhirn sollen Impulse auf vegetatives und hormonales System übergehen können. Man spricht von einem neuro-hormonalen-diencephalen System (20). Bei der endokrinen Reaktionskette nimmt man die Sekretion eines Hormons über den Nucleus paraventricularis oder filiformis im Hypothalamus an. Von dort soll über dem Blutweg die Ausschüttung von ACTH veranlasst werden. So wäre die Stimulation der Hypophyse durch alle möglichen unspezifischen Reize zu erklären.

Die Nebennierenrindenhormone.

Schon 1855/56 wurde durch Addison und Brown-Séquard (21) die lebenswichtige Funktion der Nebennierenrinde erkannt. Aber erst 40 Jahre später wurde durch Gewebsextraktion und Austestung dieses Erkenntnis bewiesen (22).

Kendall, Wintersteiner und Pfiffner in USA sowie Reichstein in der Schweiz gelang es, geeignete Testmethoden zur Reindarstellung und Strukturermittlung der Nebennierenrindenhormone zu finden. Sie benannten die aus tierische Nebennierenrinden isolierten Substanzen zuerst mit Buchstaben.

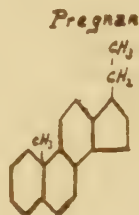
Kendall (23) nannte die extrahierte Substanz Compound E, Reichstein (24) Substanz Fa. Beide sind identisch mit der als Verbindung F bezeichneten Substanz von Wintersteiner und Pfiffner (25). Alle diese Substanzen stellen dieselbe Verbindung dar, nämlich das Cortison.

1946 gelang es Sarett (26) das Cortison aus Gallensäuren zu synthetisieren. Mit dem Cortison hatten Wintersteiner und Pfiffner (25) 1936 als erste eine der biologisch wirksamen Substanzen gefunden. Doch erst später bewiesen Kendall und seine Mitarbeiter im Muskelarbeits-test von Jügle die biologische Wirksamkeit des Cortisons.

Die Rindenhormone gehören zu den C_{21} Steroiden (27, 28) und sind deshalb chemisch nahe verwandt mit den anderen Steroiden, z. B. mit den Sexualhormonen.

Bis heute wurden über 25 Steroide aus der Nebennierenrinde isoliert. Die C_{21} Steroide haben das Pregnan oder Allopregnan als Aufbaugerüst. Diese besitzen 21 C-Atome.

Man unterscheidet C_{21} Steroide mit 1 - 5 Sauerstoffatomen $C_{21}O$, $C_{21}O_2$, $C_{21}O_3$ usw. Der Sauerstoff ist entweder durch eine Doppelbindung verbunden, als sogenannte Ketogruppe (...-on) oder er erscheint zusammen mit einem Wasserstoffatom als



Oxygruppe (...-ol). Diese Keto- und Oxygruppen finden sich im allgemeinen an den C-Atomen 3, 11, 17, 20, 21.

Sind mehrere Keto- oder Oxygruppen vorhanden, so spricht man von einem - dion, - trion bzw. - diol, - triol usw.

Nach der räumlichen Konfiguration der Oxygruppe an den asymmetrischen C-Atomen unterscheidet man α oder β Epimere (trans- oder cis-Konfiguration). Eine Doppelbindung innerhalb des Molekülgerüsts wird mit der Endung "en" (mehrere "dien", "trien") bezeichnet.

Von den über 25 verschiedenen Steroiden der Nebennierenrinde, die bis heute isoliert wurden, zeigen 6 im Überlebenstest adrenalektomierter Tiere eine substituierende Wirkung. Diese besitzen auffallenderweise alle immer eine α , β ungesättigte Ketogruppe mit einer Doppelbindung zwischen den C-Atomen 4 und 5, was auf die Spezialisierung des Organismus bei der Bildung und beim Stoffwechsel der C_{21} Steroide hinweist.

Folgende 6 lebenserhaltende C_{21} Steroide und ein siebtes, erst kürzlich entdecktes, werden heute allgemein als C_{21} Steroide anerkannt:

1. 4 - Pregnen 21-ol, 3,20 dion,
Substanz Q Reichstein

= 11 Desoxycorticosteron (Cortexon)

- | | |
|---|---|
| 2. 4 - Pregnen 3,20-dion, 17 α , 21-diol
Substanz S Reichstein | = 17 Oxy-11 desoxy-
corticosteron |
| 3. 4 - Pregnen 11 α , 17 β , 21 triol,
3,20 dion
Compound F Kendall
Substanz M Reichstein | = 17 Oxycorticosteron
<u>Hydrocortison</u> |
| 4. 4 - Pregnen 11 β , 21 diol-3,20-dion
Compound B Kendall
Substanz H Reichstein | = Corticosteron |
| 5. 4 - Pregnen 21-ol, 3,11, 20-trion
Compound A Kendall | = 11 Dehydrocortico-
steron |
| 6. 4 - Pregnen 17 α , 21 diol-3,11, 20 trion
Compound K Kendall
Substanz Fa Reichstein | = <u>Cortison</u> |
| 7. 4 - Pregnen 18 ol, 11 β , 21 diol,
3,20 dion
Erst in letzter Zeit isoliert (29) | = Aldosteron
(Elektrocortin) |

Biologisch wirksam ist neben den Nebennierenrindensteroiden im Organismus noch das im Corpusluteum gebildete Progesteron (- 4 Pregnen - 3,20 - dion).

Was mit den C₂₁ Steroiden nach dem Verlassen ihrer Bildungsstätten geschieht ist noch unklar, vor allem weiss man nicht, was mit den nicht zur Ausscheidung kommenden C₂₁ Steroiden geschieht. Es wird von einigen Autoren vermutet, dass die C₂₁ Steroide wieder zu ihren Bildungsstätten zurückkehren, um dort reaktiviert zu werden (30). Die ausgeschiedene Menge aller Abkömmlinge der C₂₁ Steroide im Harn beträgt nur wenige Prozent der von der Nebennierenrinde produzierten Gesamtmenge (31). Die Gesamtproduktion der menschlichen Nebennierenrinde lässt sich von den Hormonmengen abschätzen, die zur Substitutionierung bei völligem Nebennierenrindenhormonmangel nötig sind (32).

Die Gesamtproduktion der Nebennierenrinde wird demnach auf 40 - 60 mg Corticosteroide pro die geschätzt (30,32). Inaktivierung und Umbau der biologisch wirksamen C_{21} Steroide erfolgt anscheinend sehr rasch. Nach einer Injektion von ca. 200 mg Cortison sank der diesbezügliche Steroidspiegel nach Ermittlungen von Nelson beispielsweise in 30 Minuten von ca. 480 mg pro 100 ml auf ca. 50 mg pro 100 ml (33). Die Inaktivierung erfolgt in Leber, Milz und Nieren (34,35). Eigenartigerweise soll aber auch nach Entfernung dieser Organe eine Inaktivierung stattfinden (36). Blut, Gehirn und Muskulatur sind bei der Inaktivierung nicht beteiligt (35).

Die C_{21} Steroide werden im Harn ausgeschieden. Je nach der angewandten Methode beträgt die Ausscheidung in 24 Stunden 0,1 - 1,5 mg, also nur wenige Prozent der in der Nebennierenrinde sezernierten Hormonmenge (31, 67).

Wie schon erwähnt, bewirkt ACTH vor allen Dingen eine Produktion von Hydrocortison und Cortison (15, 37). Die normale Tagesproduktion beträgt beim Erwachsenen ungefähr 25 mg. Bei Stresswirkungen (Fieber, Verletzungen, Operationen usw.) wird bei intakter Nebennierenrinde die Produktion gesteigert. Sie kann 150 mg und mehr Cortison bzw. Hydrocortison betragen (38). Die im Harn ausgeschiedene Menge an Cortison und Hydrocortison beträgt etwa 300 µ im 24 Stunden Harn bei Gesunden, im Stresszustand erhöht sich dieser Wert auf 600 - 700 µ (gemessen mit der PORTER-SILBER Methode unter Anwendung des Elektrophotometers von Eppendorf). Neben der Bildung von Cortison und Hydrocortison bewirkt ACTH in der Nebennierenrinde auch die Bildung der 17 - Ketosteroide (37). Diese Steroidkörper tragen am C_{17} ein Sauerstoffatom, eine sog. Ketogruppe. Auch sie werden im Urin ausgeschieden und können nach der Methode von Zimmermann dort nachgewiesen werden.

Sie machen, wie wir auch nach Untersuchungen von Slaye r und Kokott feststellen konnten, den Hauptanteil der

ausgeschiedenen Steroide aus (39).

Es gibt verschiedene Nachweisverfahren, die die Sekretionsleistung der Nebennierenrinde zu testen erlauben. Wir unterscheiden die biologischen Nachweisverfahren, die die Aktivität eines Hormones auf bestimmte Organe zu testen erlauben, so z. B. der Thorntest, der auf Grund des Abfalls oder Ansteigens der Eosinophilen im Blut auf eine vermehrte oder verringerte Sekretionsleistung der Nebennierenrinde schliessen lässt und die chemischen Nachweisverfahren.

Mittels der chemischen Nachweisverfahren ist es D o b r i n - g e r und L i e b e r m a n n (40) gelungen, im Harn gesunder und kranker Personen 48 verschiedene Hormone aus der Steroidreihe Kristallin darzustellen. Alle diese Körner wurden aus der sog. Neutralfraktion des Urinextraktes gewonnen. D o b r i n g e r und Mitarbeiter und C a l l o w (41) stellten fest, dass bei gesunden Männern und Frauen 75 % der Neutralsteroiden aus den 17-Ketosteroiden, das sind Androsteron, Dehydroandrosteron und Eticholon bestehen. Androsteron und Dehydroandrosteron haben einen Bruchteil der androgenen Wirkung von Testosteron. Eticholon hat keine androgene Wirksamkeit. Alle diese Steroidkörper tragen am C₁₇ Kern ein Sauerstoffatom. Beim Manne werden die Ketosteroide zu 2/3 von der Nebennierenrinde, zu einem Drittel von den Keimdrüsen gebildet, bei der Frau ausschliesslich von der Nebennierenrinde (42).

Die sieben von der Nebennierenrinde gebildeten biologischen aktiven Corticosteroide oder besser Corticoide, da damit die für die Nebennierenrinde spezifischen Hormone genauer bezeichnet werden, wurden von verschiedenen Forschern in Gluco- und Mineralocorticoide unterteilt. Dabei gehören zu den Glucocorticoiden die vier Verbindungen mit einem Sauerstoffatom an C₁₁ (s. oben 3, 4, 5, 6). Die Benennung ist darauf zurückzuführen, dass die 11 - Oxyderivate vorwiegend auf dem Kohlehydrat und Eiweissstoffwechsel die 11 - Desoxycorticoide vorzugsweise auf den Mineralhaushalt wirken. Zweifellos stellt diese

Einteilung eine erhebliche Simplifizierung dar, da in den komplizierten physiologischen Wirkungsmechanismus die einzelnen Hormone sich in ihrer Wirkung überschneiden können (43).

Trotzdem kann man die Bezeichnung Gluco-Mineralocorticoide bestehen lassen, da sie mit der Hauptwirkungskomponente dieser Hormone conform geht. Ausserdem werden wir beschreiben, dass gerade beim Entzündungsgeschehen die beiden Hormongruppen ausgesprochene Antagonisten darstellen. Bisher betrachtete man die Mineralocorticoide als "amorphe Fraktion" der Corticoide. Inzwischen ist es aber möglich geworden im peripheren Blut Aldosteron, ein Mineralocorticoid, als biologisch aktives Hormon nachzuweisen (44). Damit ist die spezifische Wirkung der Mineralocorticoide bewiesen. Nach den neuesten mikrochemischen Methoden zur Bestimmung der Hormone im Venenblut der Nebenniere bei Tier und Mensch scheinen Hydrocortison, Corticosteron und Aldosteron für alle biologischen Mineralo- und Glucocorticoidwirkungen des venösen Nebennierenblutes verantwortlich zu sein (45).

Allgemein-physiologischer Wirkungsmechanismus der Corticoide.

Die Einwirkung der Corticoide auf den Kohlenhydratstoffwechsel:

Die Corticoide, insbesondere die Glucocorticoide, bewirken einen vermehrten Umbau von Eiweiss zu Kohlehydraten und eine erhöhte Glykogenspeicherung in Leber und Muskel. Sie wirken also katabolisch auf den Eiweiss- und anabolisch auf den Kohlehydratstoffwechsel (46). Der Anstieg des Blutzuckers bei Stresswirkung oder exogenen Gaben von ACTH und Cortison wird bei intaktem Pankreas von den L a n g e r h a n s 'schen Inseln durch eine verstärkte Insulinausschüttung kompensiert. Die auftretende Glykosurie bei Stress oder exogener Zufuhr ist auf eine erhöhte Clearance zurückzuführen (47). Die Zusammensetzung des definitiven Blasenharns wird ja durch die Zellen der distalen Tubulusepithelien reguliert, welche unter dem Einfluss nervöser Innervation und der Nebennierenrinden- und Hypophysenhinter-

lappenhormone stehen (48).

Die Einwirkung der Corticoide auf den Stickstoffwechsel:

Die Corticoide hemmen den Proteinaufbau und fördern den Abbau. Das führt bei Störung des hormonellen Gleichgewichts zu negativer Stickstoffbilanz mit Erhöhung des Rest-N im Blut (46). Kaliumgaben, Sexualhormone und Aminosäuren sind durch ihre anabolische Wirkung in der Lage, die negative Stickstoffbilanz auszugleichen (49). Auch hier ist die erhöhte Harnsäureausscheidung auf eine erhöhte Clearance zurückzuführen (48, 50).

Die Einwirkung der Corticoide auf den Elektrolyt- und Wasserstoffwechsel:

In dieser Hinsicht haben vor allem die Mineralocorticoide, Desoxycorticosteron und Aldosteron Bedeutung (51). Sie bewirken eine gesteigerte Diurese und NaCl Retention. Somit sind die Antagonisten der Hypophysenhinterlappenhormone, die antidiuretisch und NaCl ausscheidend wirken (52). Kalium wird vermehrt ausgeschieden, Natrium und Chlor retiniert (46). Das Blut zeigt Anzeichen einer Verdünnung, sowie leichtes Absinken des Kaliumspiegels (53).

Die extragenitalen Wirkungen der Sexualhormone:

Der Vollständigkeit halber soll noch kurz die Wirkung der 17-Ketosteroide und übrigen Sexualhormone ausserhalb ihrer eigentlichen Sexualfunktion beschrieben werden.

Neben den eindrucksvollen Einflüssen auf die sekundären Geschlechtsmerkmale haben die Sexualhormone zahlreiche Wirkungen auf den übrigen Organismus (54). Sie haben eine ausgesprochene anabole Wirkung, d. h. sie erhöhen die Speicherkapazität des Organismus für Eiweiss, Glykogen und Mineralsalze. Besonders die männlichen Sexualhormone haben einen stark anabolen Einfluss, wofür auch die kräftiger entwickelte männliche Muskulatur spricht (55). Behandlungserfolge mit männlichen Sexual-

Hormonen sind bei Herzmuskelfunktionsstörungen und Durchblutungsstörungen beschrieben worden. Auch auf das Knochenwachstum und den Knochenstoffwechsel sollen die Sexualhormone einen fördernden Einfluss ausüben (54). Androgene und Oestrogene wirken proliferationsfördernd auf das mesenchymale Bindegewebe und die Haut (56).

Die Wirkung von Gluco-, Mineralocorticoiden und dem somatotropen Hormon (STH) auf das reaktive Geschehen.

Die Bedeutung der Corticoide beim reaktiven Geschehen liegt in ihrer Wirkung auf die Abkömmlinge des primitiven Mesenchyms, das mesenchymale Bindegewebe, Knochenmark und lymphatische Gewebe. Nach einer ganzen Reihe von Untersuchungen ist bekannt, dass die sog. Adaptationshormone die Ausbildung der verschiedensten Gewebe und vor allem die Entzündungsbereitschaft des Bindegewebes weitgehend beeinflussen können (57, 58, 59).

Die Glucocorticoide und das corticotrope Hormon ACTH wirken entzündungshemmend, sie werden daher als "antiphlogistische" Hormone bezeichnet. Die entzündungshemmende Wirkung der Glucocorticoide ist anscheinend eine unmittelbare, da sie auch bei direkter Injektion in den entzündlichen Herd in Erscheinung tritt. ACTH wirkt dagegen nur in Anwesenheit der Nebennierenrinde. Es hat demnach die antiphlogistische Wirkung nur deshalb, weil es die Nebennierenrindenzellen zu erhöhter Glucocorticoid-Produktion anregt.

Die antiphlogistische Wirkung der Glucocorticoide beruht auf folgenden hemmenden und fördernden Eigenschaften (57, 58, 59, 60, 61): Gehemmt werden das Wachstum von Bindegewebe, besonders bei stärkeren proliferativen Bindegewebsreaktionen, die Histiozytenwucherung, was auf die Bremsung der Aktivität des Mesenchyms hinweist, die Reaktionsbereitschaft der Gefäße, die Leukocytenauswanderung, die Fibrinbildung, die Ödembildung, die Synthese der Antikörper (60) und auch das

allgemeine Körperwachstum (61). Herabgesetzt werden die Reaktionsbereitschaft der Synovia, die Aktivität der Ektodermmitosen und die Ausschwemmung der Hyaluronidase. Es kommt zur Involution der Lymphocyten, Eosinophilen und Plasmazellen (61). Die Empfindlichkeit gegenüber Infektionen wird gesteigert, die Bildung von Granulationsgewebe und damit die Wundheilung verzögert. Die Verminderung der Kapillardurchlässigkeit wird mit einer Hemmung des Spreading Phänomens erklärt, wie überhaupt die entzündungshemmenden Eigenschaften der Glucocorticoide auf eine Unterdrückung des Enzyms Hyaluronidase zurückgeführt werden (62). Durch den N-Katabolen Einfluss auf die eiweisshaltige Knochenmatrix kann es bei vermehrter endogener oder exogener Glucocorticoidmenge zur Osteoporose kommen (63). Die Glucocorticoide bekämpfen aufflammende Prozesse toxischer, allergischer oder infektiöser Art.

Die Mineralocorticoide (Desoxycorticosteren, Aldosteren), ebenso das sogenannte Wachstumshormon STH des Hypophysenvorderlappens wirken im Gegensatz dazu entzündungsfördernd. Sie werden daher als "prophlogistische Hormone" bezeichnet (57, 58, 59, 61). Die entzündungsfördernde Wirkung der Mineralocorticoide scheint eigenartigerweise keine direkte zu sein, da sie bei Injektion dieser Stoffe in dem Injektionsherd nicht klar nachweisbar ist.

Die prophlogistische Wirkung der Mineralocorticoidgruppe und STH beruht auf folgenden Eigenschaften (64, 61): Erhöhte Entzündungsbereitschaft der Gewebe, Verschlimmerung einer hyperergischen Entzündung, Hemmung von Infektionen, Förderung des Granulomwachstums, Vermehrung der Kapillardurchlässigkeit, verstärkte Neigung zur Ödembildung, Stimulierung des Phosphor-Kalium-Chlorid- und besonders des Eiweisstoffwechsels. Die Mineralocorticoide spielen bei der Genese rheumatischer Erkrankungen eine grosse Rolle.

Beweise für den Antagonismus von Gluco- und Mineralo-
corticoiden bezüglich ihrer Wirkung im
entzündlichen Geschehen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von antiphlogistischen und prophlogistischen Hormonen wird die Wirkung der antiphlogistischen Hormone aufgehoben (61, 64). Pro- und antiphlogistische Hormone verhalten sich bezüglich der Entzündung antagonistisch. Eine Verschiebung des Gleichgewichts dieser Hormone spielt also gewiss bei der Genese der verschiedensten entzündlichen Krankheitsbilder eine entscheidende Rolle. Die prophlogistischen Hormone führen im Gegensatz zu den Glucocorticoiden zu einer selektiven Wucherung der lymphatischen Organe.

Da die Nebennierenrinde eine Pufferwirkung ausübt, war der Nachweis der antagonistischen Wirkung in Anwesenheit der Nebennieren unmöglich. Am adrenaletomierten Tier konnte dieser Antagonismus jedoch klar nachgewiesen werden (58, 65). Nach S e l y e brauchen die Mineralocorticoide nicht notwendigerweise an sich eine Entzündung zu bewirken, sondern sie sensibilisieren den Organismus, so dass schon kleine Reize eine ausgesprochene Entzündung hervorrufen (61).

Beweise für die tatsächliche Sekretion der Mineralocorticoide
bei Stress-Situationen.

Da das Entzündungsphänomen in der Pathogenese der verschiedensten Krankheiten. auch, wie wir noch beschreiben werden, bei Endangitis obliterans und Sudeck, von grundlegender Bedeutung ist, ist wesentlich zu wissen, ob tatsächlich beide Hormongruppen von der Nebennierenrinde produziert werden.

Dass die Nebennierenrinde während Stress-Situationen, also bei Infektionen, Intoxikationen, traumatischen Eingriffen usw. die Glucocorticoide, Hydrocortison und Cortison, vermehrt sezerniert, konnte durch direkten Nachweis dieser Hormone in Blut und Harn mit Bestimmtheit nachgewiesen werden. Folglich

spielt die Sekretion der antiphlogistischen Corticoide bei der Genese der Entzündungskrankheiten eine wichtige Rolle (15).

Früher wurde die Sekretion eines entgegengesetzt wirkenden Mineralocorticoids verschiedentlich angezweifelt. Wohl konnte nachgewiesen werden, wie schon beschrieben, dass die sog. "amorphe Fraktion" von Nebennierenrindenextrakten eine hohe mineralocorticoide Wirksamkeit hat. Da es aber nicht nachgewiesen werden konnte, nahm man an, nur cortisonähnliche Substanzen würden ins Blut sezerniert (64).

S e l y e (61) gelang es, mit Desoxycorticosteron-Acetat Organveränderungen, wie z. B. Nephrosklerose, Periarteriitis nodosa, Myokarditis hervorzurufen, die denen bei Stress-Situationen auftretenden Veränderungen sehr ähnlich waren. Das war aber nur ein indirekter Beweis. Schliesslich gelang es, das dem Desoxycorticosteron chemisch und pharmakologisch sehr ähnliche Aldosteron im Blute der Menschen und verschiedener Labortiere direkt nachzuweisen (29, 44, 53). Es konnte gezeigt werden, dass Aldosteron nicht nur ein Mineralocorticoid ist (53), sondern dass es auch die antiphlogistischen, katabolen und thymolymphatischen Wirkungen des Hydrocortisons genau wie das Desoxycorticosteron hemmt (58, 68). Somit war die Theorie des gegenseitigen Antagonismus zweier Nebennierenrindenhormongruppen durch direkte experimentelle Beobachtung bestätigt.

Die Beziehungen zwischen STH und den Corticoiden.

S e l y e unterzog die Beziehungen zweier Typen von Corticoiden und STH bezüglich ihrer Wirkung auf die Struktur verschiedener Organe und auf die Entzündungsbereitschaft einer experimentellen Analyse (64).

Dabei ergab sich folgendes:

1. Bei weiblichen Ratten, denen Nebenniere und Ovar entfernt worden waren, wirkt STH nicht wachstumsfördernd, ausserdem hat es keinen Einfluss auf die Entzündungsbereitschaft. - Die Entzündungsbereitschaft wurde jeweils mit der Granulombeuteltechnik gemessen (64) -.
2. Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden ersetzt die Nebenniere in dieser Hinsicht nicht, da auch jetzt durch STH kein Wachstum und keine Entzündungsbereitschaft auftraten. Doch schon kleine Dosen eines Mineralocorticoids führten bei nebennierenlosen Tieren zu normaler STH Wirkung, was die wachstumsfördernde Wirkung und die entzündliche Exsudatbildung betrifft. Diese Wirkung des mineralocorticoiden Hormons steht höchstwahrscheinlich mit seiner Einwirkung auf den Elektrolytstoffwechsel im Zusammenhang, da eine 1%ige NaCl Lösung das Wachstum auch bei nebennierenlosen Tieren ermöglicht (69).
3. Gab man zu einer lebenserhaltenden Glucocorticoiddosis und hohen STH Gaben, die wirkungslos blieben, Aldosteron oder Desoxycorticosteron in kleinen Mengen, war sofort eine Gewichtszunahme des Körpers festzustellen. Gleichzeitig stimulierten die Mineralocorticoide auch des Wachstum des Epiphyseknorpels, die Entzündungsbereitschaft und die Entwicklung der lymphatischen Organe.
4. Für einen Zusammenhang von Nebennierenrinde und STH spricht auch der Nachweis von S e l y e (61), dass Aldosteron und Desoxycorticosteron bei adrenaletomierten Ratten leicht die entzündlichen Organveränderungen hervorrufen, dass diese aber ausbleiben, auch nach grössten Mineralocorticoidgaben, wenn die Tiere hypophysektomiert wurden. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass verschiedene Läsionen, die nach Überdosis von Desoxycorticosteron bei der Ratte entstehen, wie zum Beispiel Nephrosklerose, Periarteriitis, durch gleichzeitige Gaben von STH verstärkt werden (57).

STH stellt nach S e l y e einen sog. "bedingenden Faktor" dar. Es ist demnach ein Stoff, der an und für sich keine Veränderungen erzeugt, sondern seine Wirkung erst durch eine

Steigerung und Unterdrückung von Hormoneffekten entfaltet. STH ist dem ACTH als stimulierendes Hormon auf die Mineralocorticoide wie ACTH auf die Glucocorticoide auf keinen Fall gleichzusetzen (61). Wahrscheinlich sensibilisiert STH den Organismus für gewisse Wirkungen, die durch die prophlogistischen Hormone hervorgerufen werden.

Nachdem nun die antagonistische Wirkung pro- und anti-phlogistischer Corticoide erwiesen ist, wollen wir die Pathogenese der Endangitis obliterans und des Sudeck-Syndroms im Hinblick auf eine Gleichgewichtsstörung zwischen beiden Hormongruppen betrachten.

Die Endangitis obliterans.

Nach den pathologisch-anatomischen Befunden von A s a n g und M i t t e l m e i e r (70) stellen die beiden Gefässerkrankungen, Endangitis und Arteriosklerose, eine wesensmässige Einheit dar; sie unterscheiden sich nur durch die Reaktionsphase, in der sie sich befinden.

Die Ansichten über die Genese der Gefässerkrankungen haben sich im Laufe der Zeit sehr geändert. R o k i t a n s k y (71), der sich als erster mit der polsterförmigen Verdickung der Gefässintima befasste, betrachtete sie als eine Auflagerung von Blutsubstanz. Nach V i r c h o w (72) ist die Ursache der Intimawucherung eine Gefässwandentzündung, die er Endarteriitis chronica deformans nannte. M a r c h a n d (73) sah die in der Gefässintima beobachtete fettige Niederschlagbildung als einen Degenerationsprozess an, dem er den Namen Arteriosklerose gab. Einen mit dem Alter entstehenden mechanischen Abnützungsvorgang mit Ersatz der elastischen, degenerierten Strukturen durch kollagene Fasern erblickte A s c h o f f (74) in der polsterförmigen Verdickung. 1922 stellte H u b c k (75) eine Eiweissdurchtränkung der Intima fest, die er als Saftstauung auffasste und als Ursache der Arteriosklerose anführte.

B i l l r o t h (76) und sein Schüler W i n i w a r t e r (77) sahen die Ursache der Gefässkrankheiten in einer sekundären Thrombose bei primärer Endangitis. Ebenso machte B u e r g e r (78) und Z o e g e v o n M a n t e u f f e l (79) die Thrombose für die von ihnen Thrombangitis obliterans benannte Krankheit verantwortlich. Da die End- und Thrombangitis häufig im Rahmen fieberhaften Gelenkrheumatismus auftrat, fassten R o e s s l e (80), K l i n g e (81) und S i e g m u n d (82) die akut verlaufenden Angiitiden als Ausdruck hyperergischer Reaktion auf und ordneten sie dem rheumatischen Formenkreis ein.

End- und Thrombangitis und die degenerativen Gefässveränderungen wurden bisher immer getrennt. A s a n g und M i t t e l m e i e r (70) haben an umfangreichen pathologisch-anatomischen Untersuchungen festgestellt, dass eine strenge Differenzierung in entzündliche und sklerotisch-degenerative Intimawucherungen nicht zutreffend ist. Nach Ihren Untersuchungen steht am Beginn der Erkrankung immer eine Eiweissdurchtränkung der Intima, kleineren oder grösseren Ausmasses. Dabei kann es sich nach dem histiochemischen Verhalten des Eiweisses nicht um eine in den Intimazellen entstandenes Produkt handeln, vielmehr muss das Eiweiss pathologischerweise in die Intima eingedrungen sein. Da das Endothel normalerweise für Eiweiss undurchlässig ist muss das Eindringen von Eiweisskörpern auf einer Permeabilitätsstörung des Endothels beruhen, die als Dysorie bezeichnet wird (83). In subtilen - histologischen Untersuchungen konnten A s a n g und M i t t e l m e i e r (70) Aufquellungen, Nekrosen und Ablösungen des Endothels beobachten. Bei dieser Dysorie können natürlich auch nicht kolloidale Substanzen des Plasmas, vor allem Cholesterin in freier und veresterter Form, in die Intima eindringen. Im fortschreitenden Stadium fanden A s a n g und M i t t e l m e i e r Faserbildung mit zellreichen jugendlichen Fibroplasten und beginnende Lipoidose. Noch später war reichlich kollagene Grundsubstanz und massive Lipoidablagerung, darunter Übergänge mit zunehmender Faserbildung und Lipoidose zu sehen.

Durch Einwirkung einer lokalen Geweisschädigung z. B. mechanische Reize als Entzündungagens, kommt es zum Abbau hochmolekularer Eiweisstoffe (83). Wie E p p i n g e r (84) zeigte, können diese Abbauprodukte, vor allen Dingen das Histamin, auf die Permeabilität des Endothels toxisch einwirken. Da diese Substanzen auch bei anaphylaktischen Reaktionen im Organismus in der Blutbahn frei werden, nehmen A s a n g und M i t t e l m e i e r an, es handle sich bei der Pathogenese der systematisierten Intimaerkrankung um humoral-allergische Vorgänge. Dabei spielen die bei Infektionskrankheiten und allen sonstigen chronischen rezidivierenden Infekten ablaufenden Allergisierungen, die einen humoralen Eiweissabbau bewirken, gewiss eine grosse Rolle.

Nach den Beobachtungen von A s a n g und M i t t e l m e i e r (70) kommt es in der Intima nach erfolgter Eiweissinsudation zur Proliferation jugendlicher, mesenchymaler Zellelemente. Serumeiweiss hat ausserhalb der Blutbahn eine ausgesprochen toxische Wirkung, was diese proliferative Entzündung, die ja immer eine Abwehr gegen ein schädliches Agens darstellt, erklärt.

Verläuft die mesenchymale Zellproliferation langsam, so dass die Gefässe nicht völlig stenosieren, entsteht bei unvollkommener Regeneration die Arteriosklerose. Die Intensität der Intimareaktion hängt nach A s a n g und M i t t e l m e i e r nicht nur vom toxischen Reiz des Insudates, sondern auch von einer zentralen über das Hypophysen-Nebennierenrindensystem ablaufenden hormonellen Steuerung der mesenchymalen Proliferationsbereitschaft ab. Verläuft bei relativer Nebennierenrindeninsuffizienz, die wir bei mehreren Untersuchungen der Corticoidausscheidung von Patienten mit Endangitis immer wieder feststellen konnten (siehe unten), die reaktive Zellwucherung rasch, so wird die durch die Insudation stark aufschwellende Gefässwand, da bei dem raschen Verlauf des Geschehens zur Ausbildung eines Kollateralkreislaufes keine Zeit bleibt, zur hochgradigen Durchblutungsstörung der Organe und in vielen Fällen zum Tod führen. Die hormonelle Situation ist

entscheidend für die Intensität der Erkrankung. Je grösser die hormonelle Insuffizienz, d. h. je geringer die Sekretion an Glucocorticoiden, desto rascher werden sich die Wucherungen in der Gefässwand vollziehen (85).

Nach A s a n g und M i t t e l m e i e r entsteht bei geringer Proliferation, d. h. bei genügendem Reaktionsvermögen der ACTH-Nebennierenrindenfunktion bei unvollkommener Regeneration die Arteriosklerose auf folgende Weise:

Es erfolgt eine nur teilweise Resorption des Insudates. Die Lipoproteide des alternden Insudates werden aufgespalten in freie Lipoidsubstanzen und eiweissshaltige Lipoidträger. Die Lipide fliessen stäubchen- und schliesslich tropfenförmig zusammen. Dieser Vorgang hat, wie A s a n g und M i t t e l m e i e r (70) betonen, nichts mit degenerativer Verfettung zu tun, vielmehr stellt er einen im Rahmen der Phagozytose ablaufenden Prozess dar. Da bei geringgradiger Proliferation das adventitielle Mesenchym nicht mobilisiert wird, kommt es nicht zur Kapillarisierung. Daher besteht keine Möglichkeit zum Abtransport der Lipide. Ein Teil des Eiweisses wird durch Fibroblasten unmittelbar in kollagene oder elastische Fasern umgewandelt. Wegen der geringen Anzahl der zur Verfügung stehenden Fibroblasten nimmt die Ausgleichswucherung lange Zeit in Anspruch und tritt im Alter als Arteriosklerose in Erscheinung.

Ein deutlicher Beweis für die Abhängigkeit der Endangitis obliterans von hormonellen Faktoren sind neben der Feststellung eines Defizits an Glucocorticoiden und dem auffallenden Unterschied mit dem die Geschlechter befallen werden, die experimentellen Untersuchungen von S e l y e (61), dem es gelang, bei Ratten durch Überdosierung von Desoxycorticosteron, also einem Mineralocorticoid charakteristische entzündliche Störungen an den Gefässen, besonders den Arterien und Arteriolen in verschiedenen Organen und der Peripherie zu erzeugen. Er beobachtete an den entzündlichen Stellen der Gefässe eine Neigung zur Infiltration mit homogenen, hyalinen Ablagerungen und wucherndem Granulationsgewebe mit eosinophilen und vielkernigen Riesenzellen. Nach Unterbrechung oder Absetzen des

Desoxycorticosterons ging das Bild der Periarteriitis nodosa über in die chronische Phase der Endangitis obliterans oder der Arteriosklerose - ganz nach der Reaktionslage des Organismus -.

D i s k u s s i o n .

Es handelt sich bei der Endangitis obliterans und der Arteriosklerose also um Ausgleichvorgänge, die in verschiedener Intensität ablaufen, je nach der Reaktionslage und Sensibilisierung des Organismus. Nach den oben beschriebenen Eigenschaften (siehe Seite 14 - 16) der Gluco-Mineralocorticoiden ist wahrscheinlich, dass die toxische Wirkung des subendothelialen Ödems oder sonstige toxische Einflüsse sogenannte "bedingende Faktoren" darstellen, die den Organismus für die Wirkung der prophlogistischen Hormone sensibilisieren. Die prophlogistischen Hormone führen zu einer Proliferation des mesenchymalen Gewebes, die nur durch die antagonistische Wirkung der Glucocorticoide gebremst werden kann. Bei intakter Nebenniere wird dieser unspezifische Reiz zu einer vermehrten ACTH-Glucocorticoidproduktion führen. Dadurch wird die mesenchymale Zellproliferation verlangsamt, die Gefäße stenosieren nicht völlig, so dass das Krankheitsbild in seltenen Fällen völlig regeneriert, meistens jedoch nach langer Zeit bei unvollkommener Regeneration zur Arteriosklerose führt.

Der Einfluss von ACTH auf die Corticoidausscheidung von Patienten mit Endangitis.

Der Nachweis der Corticoide im Urin wurde nach der Methode von S t a u d i n g e r und S c h m e i s s e r (115), modifiziert nach P o r t e r und S i l b e r (114), gemessen mit dem Photometer von E p p e n d o r f, ausgeführt. Bei dieser Methode werden vorwiegend Hydrocortison und Cortison, also Glucocorticoide, erfasst.

Zur Überprüfung der Nebennierenrindenfunktion liess man die Patienten 24 Stunden-Urin sammeln, dessen Corticoidwerte bestimmt wurden. Darauf gab man ihnen mittels einer Tropfinfusion 100 i. E. ACTH in Traubenzuckerlösung. Darauf wurde wieder 24 Stunden-Urin gesammelt und die Corticoidwerte bestimmt.

Die Untersuchungen zeigten, dass die 11-Oxycorticoide (Glucocorticoide) nach Verabreichung von ACTH vermehrt ausgeschieden werden. Ebenso waren die 17-Ketosteroidwerte erhöht. Beide zusammen, 17-Ketosteroid- und Glucocorticoidausscheidung, ergeben erst ein wirkliches Mass für die Nebennierenrindenfunktionsleistung. Die 17-Ketosteroide wurden nach der Methode von Z i m m e r m a n n bestimmt und uns freundlicherweise von Fräulein S l a y e r und Herrn K o k o t t zur Verfügung gestellt. Normalerweise soll die Ausscheidung an Corticoiden ohne Stresseinwirkung etwa 250 - 300 μ , die 17-Ketosteroidausscheidung bei Frauen etwa 5 - 9 mg, bei Männern etwa 9 - 17 mg betragen (117). Im Stresszustand oder nach ACTH Gaben erhöhen sich diese Werte bei intakter NNR-Funktion auf 550 - 800 μ Glucocorticoide und auf 8 - 12 mg 17-Ketosteroide bei Frauen, bei Männern auf 20 - 30 mg. Es war nun interessant, festzustellen, dass die subjektive und objektive Besserung des Krankheitsbildes bei Patienten mit Endangitis obliterans immer mit einer normalisierten oder gebesserten NNR-Funktion einherging.

Patienten mit Endangitis	Corticoidwerte in μ		Ketosteroidwerte in mg	
	v.ACTH	n.ACTH	v.ACTH	n.ACTH
M.B. 61 Jahre ♂ Endangitis obl. beider Beine, Amp.d.li.Beines	131,25	425,15	2,8	10,6
W.J. 70 Jahre ♂ zweimalige Überprüfung der NNR-Funktion: Die Besserung der NNR-Fu. geht deutlich mit Ver- minderung der Beschwer- den einher.		<u>1. Kontrolle</u>		
	99	310	13,3	9,4
		<u>2. Kontrolle</u>		
	173,25	792	1023	28,16
M.J. 51 Jahre ♂ schlechter Zustand	278	266,2	5	5,7
H.G. 37 Jahre ♂ zieml.heftige endangit. Beschwerden.	109,2	189,15	10,5	14,3
M.J. 63 Jahre ♂ Besserung, gutart. Endangitis.	85	435	2,3	10,9
v.Kr.K.D. 64 Jahre ♂ Endangitis u. Sudeck	75	350		
Dr.K.F. 45 Jahre ♂ benigne Endangitis immer noch Deficit an Glucocort.	174,8	218,4	15,18	16,96

Das Sudeck - Syndrom.

Nach B l u m e n s a a t (86) ist das Sudecksyndrom eine Erkrankung des ganzen Menschen mit im Vordergrund stehenden örtlich peripheren Symptomen. Darunter versteht man die Summe klinischer Erscheinungen des dystrophischen Geschehens, die röntgenologisch oder makroskopisch an allen Geweben eines Teiles oder der ganzen Extremität in Erscheinung treten. Das Sudecksyndrom fassen wir heute auf als eine Durchblutungs- und Stoffwechselstörung an Knochen und Weichteilen auf der Grundlage eines exogenen oder endogenen Reizvorganges (87). Vorbedingung zur Entstehung ist die individuelle Bereitschaft.

M a u r e r (88) stellte folgendes Schema für die Entstehungsmöglichkeiten auf:

1. Exogene Ursachen:

- a) Traumen aller Art.
- b) Unspezifische und spezifische chronische Entzündung der Weichteile, Gelenke und Knochen.
- c) Verletzungen und Entzündungen peripherer Nerven.
- d) Kälte-, Hitze- und Strahlenschädigungen durch Erfrierungen, Verbrennungen, Hitzschlag und elektrischen Strom.
- e) Gefäßerkrankungen (Thrombose, Phlebitis, Endangitis obliterans, Lymphstauungen, Coronarspasmen, intraarterielle Injektionen).
- f) Hauterkrankungen, wie Akrodermatitis atrophicans und Sklerodermie.

2. Endogene Ursachen:

- a) Allgemeine Disposition (Konstitution, Alter, vegetative und hormonale Reaktionslage).
- b) Spezifische Gliedmassen - und Skeletteil - Disposition.
- c) Zentrale Nervengewebserkrankung (Hirntumoren, Hirntuberkulose, Apoplexie, Poliomyelitis, Myelitis, Tabes dorsalis, Siringomyelie, Rückenmarksverletzungen).

- d) Neurovertebrale Faktoren.
- e) Psychisches Verhalten.
- f) Fokale Prozesse.

Blumensaat (86) unterscheidet zwischen erwiesenen und nicht erwiesenen exogenen Ursachen. Erwiesen sind nur Traumen, chronische Weichteilentzündungen, bestimmte Verletzungen und Erkrankungen peripherer Nerven.

Dagegen sind chronische, bakterielle Knochenentzündungen, arterielle Durchblutungsstörungen, Hitze- oder Kälteeinflüsse als Ursache noch nicht geklärt. Bestimmt bei der Entstehung unbeteiligt sind primäre Thrombosen, Venenentzündungen, Embolien, Lymphstauungen, vasomotorische, trophische Extremitätsneurosen, Hautkrankheiten und fokale Prozesse.

Die Symptome des Sudecksyndroms (86, 87) sind an den Weichteilen Schmerz, Durchblutungsänderung (Ödem, Cyanose, Erhöhung der Hautwärme), Stoffwechseländerung, Muskelatrophie und Schrumpfungen der Haut. Es besteht eine Bewegungseinschränkung mit Verdickung der Gelenkkapsel. Diese Symptome treten zuerst auf und gehören zur Phase I des Sudecksyndroms. Nach einigen Wochen zeigt sich im Röntgenbild eine fleckige Knochenatrophie, die in der Phase II in eine bandförmige übergeht. Der Endzustand ist die Endatrophie, die die chronische Phase des Sudeck darstellt und durch eine Defektheilung zustande kommt. Diese lässt sich röntgenologisch von einer Osteoporose nicht unterscheiden.

Zur Erklärung der Symptome geht man von der Annahme einer Änderung im kolloidalen Gleichgewicht aus, worunter man eine physiologische Abstimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut und Gewebe versteht (88, 89). Die Änderung dieses geweblichen Gleichgewichtszustandes führt zu einer Dyskolloidat. Sie bewirkt eine örtliche Azidose. An ihrem Zustandekommen sind mechanische, toxische, chemische, hormonale und nervale Einflüsse beteiligt. Die Folgen sind eine Schädigung der Blutgefäßwand mit Permeabilitätsstörungen, Erweiterung

der Gefäße, Verlangsamung des Blutstromes, Veränderung der Blutzusammensetzung und Störung der Osmose. Dadurch wird die Ernährung der Gewebe und auch der Abtransport der Stoffwechselprodukte gestört. Hält der Zustand länger an, so treten pathologische Veränderungen auf, die in den verschiedenen Geweben stets gleich sind, nur spezifisch für das betreffende Gewebe.

Zuerst sehen wir, wie B l u m e n s a a t (86) beobachtete, Plasmaaustritt und Bildung von Granulationsgewebe. Das Zeichen des Plasmaaustritts ist das Ödem. In allen beteiligten Geweben, also in Knochen und Weichteilen, entsteht durch ausgetrocknete Blutzellen und acidotische Mesenchymreaktion Granulationsgewebe. Jetzt ist noch eine völlige Regeneration möglich. Bleibt jedoch die Stoffaustauschstörung bestehen, wird das Granulationsgewebe zu Bindegewebe. Dabei geht das Parenchym zu Grunde.

Diese Bindegewebsbildung führt nach B l u m e n s a a t zu den klinischen Erscheinungen der Verlötung und Versteifung (86).

Nach den Befunden von R i e d e r, S u d e c k, R e m é, M a u r e r und B l u m e n s a a t besteht bei S u d e c k folgendes histologisches Bild (90):

Am Anfang, kurz nach der auslösenden Ursache, ist eine starke Blutüberfüllung der Knochen- und Periostgefäße zu beobachten. Die Knochenbälkchen verschmälern sich, während sich die Markräume und die Havers'schen Kanäle durch die protoplasmatisch angeschwellenen, mit der Resorption beauftragten, blutüberfüllten Kapillaren und die rege Osteoblastentätigkeit erweitern. Es beginnt eine reaktive Wucherung des Mesenchyms. Die entstandenen Zellräume sind mit Exsudat und Granulationsgewebe gefüllt. Die Kambiumschicht des Periostes, das Bindegewebe der Havers'schen Kanäle neigen zur Proliferation. Nach zwei bis vier Wochen verstärkt sich der Abbau. Dazu kommen Anbauvorgänge durch Osteoblastenneubildung. Der Abbau überwiegt aber erheblich den Anbau. Die durch die Resorption

mehr oder weniger verdünnten Spongiosabälkchen bedingen neben den erhaltenen die fleckigen Entschattungen im Röntgenbild. Charakteristisch für die dystrophische Phase ist eine Verdünnung der Rindenschicht und der Spongiosa, reichlich osteoides Gewebe fast ohne jede Verkalkungsneigung, wucherndes Granulationsgewebe, Vermehrung des Fettmarks gefüllt mit Exsudat und spriessenden Kapillaren, die eine homogene Gerinnungsmasse enthalten. Im Stadium III, der Endatrophie, die anatomisch eine regenerative Defektheilung darstellt, sieht man im Mikroskop verschmälerte Knochenbälkchen und Rindenschicht; das Fettmark ist vermehrt. Die Zeichen der Zelltätigkeit sind kaum mehr festzustellen. Die Spongiosabälkchen sind zahlenmässig vermindert. Nach R i e d e r (91) bestehen umschriebene Ernährungsstörungen und Schrumpfung des Gelenkknorpels. Die Haut (92) zeigt eine Abflachung der Hautpapillen mit Zugrundegehen der Talgdrüsen.

Die Knochenatrophie beim Sudeck ist nach B l u m e n s a a t (90) eine Sonderform in der Gruppe der Osteoporosen, von denen sie sich durch charakteristische Merkmale unterscheidet. Die Sudeck'sche Knochenatrophie tritt nicht wie die Osteoporose generalisiert auf, sondern stellt ein örtlich begrenztes Geschehen dar. Sie besteht aus einer örtlich entstandenen Verbindung von zellulärer Knochenresorption und chemischer sowie druckmechanischer Osteolyse infolge einer Stauungshyperämie mit dadurch bedingter Azidose und einer nerval oder hormonal hervorgerufenen Funktionsschwäche der Osteoblasten.

An erster Stelle der Sudeckpathogenese steht die Durchblutungsänderung, die im Zusammenhang mit der auf verschiedensten Wegen entstandenen Acidose steht.

Durch traumatische oder entzündliche Ursachen werden Gewebs- und Stoffwechselprodukte frei (83). Diese Katabolite bewirken als Gewebsgifte eine weitere Störung des kolloidalen Gleichgewichts. Durch den toxischen Einfluss dieser Stoffwechselprodukte auf die Gefässe entstehen die genannten örtlichen Durchblutungsänderungen (91, 93). Es ist treffender beim

Sudeck von Durchblutungsänderungen als von Durchblutungsstörungen zu sprechen.

S u d e c k (94) spricht von einem entzündlichen Agens, welches als "hypothetisches, körpereigenes Gewebshormon" mit spezifisch entzündungserregender Wirkung durch Zerfallsprodukte die Gefässe erweitert und eine Hyperämie erzeugt. R i e d e r und S u d e c k (93) nahmen später eine Mitwirkung des Sympathikus an, da durch eine Sympathektomie der Einfluss des vegetativen Nervensystems beim Sudeck erkannt worden war. S c h a e f f e r (95) geht davon aus, dass bei der Sudeckentstehung durch einen Reiz das vegetative Nervensystem der terminalen Strombahn erregt wird. In der Endblutbahn kommt es infolge einer aktiven-nervalen Kontraktion der Arteriolen, bei gleichzeitiger Erweiterung der Kapillaren-Venulae, zu einer Stase. Das führt zu einer statischen Hyperämie einerseits und zu einer Permeabilitätsänderung mit Plasma - und Blutzellaustritt andererseits. Hieraus ergibt sich die Acidose mit Entwicklung von Granulationsgewebe und Bindegewebe wie sie oben beschrieben wurde. S u d e c k (96), L e r i c h e und J u n g (97) sehen als auslösende Ursache des Sudeck den Begleitspasmus der zugehörigen Arterien und Kapillaren, der durch Venenentzündung und Venenthrombosen ausgelöst wird. D e T a k i s und Z i m m e r m a n n (98) nehmen eine Kapillarschädigung bei Thrombose und Thrombophlebitis an.

B l u m e n s a a t (86) glaubt vorwiegend endogene Faktoren für die Entstehung des Sudeck verantwortlich machen zu können. Er brachte verschiedene Gründe für die Bedeutung endogener Faktoren bei der Entstehung des Sudeck. Dabei spielt Dysregulierung der vegetativ-sympathischen Steuerzentren und darüber hinaus die individuelle Disposition eine grosse Rolle.

Nach B l u m e n s a a t spricht dafür die Unberechenbarkeit der Sudeckentstehung, die Zunahme an Sudeckerkrankungen, die Beteiligung aller Gewebe, andere Symptome einer Sympathikus-Übererregbarkeit, die Zeichen der Beteiligung des hormonalen Systems, die Erfolge einer Sympathikusbehandlung oder einer

Hormontherapie, das Vorkommen eines consensuellen, contralateralen Sudeck (99).

Von vielen Autoren (101, 102) wird der Schmerz als auslösender oder beschleunigender Faktor in der Genese des Sudeck-Syndroms angesehen. Nach B l u m e n s a a t (90) ist es aber weniger der Schmerz als die individuelle Bereitschaft, die zu einer gesteigerten peripheren und zentralen Erregbarkeit führt und auf sonst folgenlos bleibende Reize das Sudeck-Syndrom hervorruft. Der Schmerz, der normalerweise zur Anpassung führt, erzeugt im pathologischen Fall eine Verstärkung des Primärprozesses.

Alle diese Erklärungen erscheinen unvollständig. Das Sudeck-syndrom führt, wie schon beschrieben, zu einer Störung des geweblichen Gleichgewichtszustandes mit Acidose, Schädigung der Blutgefäßwände, Erweiterung der Endstrombahn, Verlangsamung der Blutströmung, Permeabilitätsstörungen, Austritt von Plasma, Ödembildung, Entstehung eines Granulationsgewebes auf Grund der acidotischen Mesenchymreaktionen, Bildung von Bindegewebe auf Kosten des Parenchyms mit erheblichen Schrumpfungsvorgängen in den Gelenkkapseln, Verlötungen und Versteifungen mit Funktionseinschränkungen der betreffenden Gliedmassen. Alle diese geweblichen Vorgänge drängen den Vergleich mit der Adaptationsentgleisung auf, die S e l y e bei Überwiegen der STH und Mineralocorticoide beschrieben hat. Die Veränderungen entsprechen ganz einer Entzündung im Sinne eines Überwiegens dieser Corticoide mit einer Dysregulation innerhalb der HVL - NNR-Achse (116, 90).

Dass das Endokrinum bei der Genese des Sudeck beteiligt ist wird noch von vielen anderen Autoren angenommen.

S t o l l e (102) nimmt auf Grund statistischer Untersuchungen an, dass man für die besondere Häufung der Sudeck'schen Dystrophie zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr eine Stress-Situation mit vermehrter Aktivität des adrenergischen Systems sehen kann, die einen physiologischen Bestandteil des Klimakteriums darstellt.

Nachgewiesen ist, dass man durch Gaben von Cortison eine Osteoporose erzeugen kann (63). L i c h t w i t z (103) erklärt die bei Sudeck auftretende, einer Osteoporose ähnliche, Knochenatrophie durch die beträchtliche Einwirkung der im Stresszustand produzierten Nebennierenrindenhormone, die durch ihre katabole Wirkung auf den Eiweisstoffwechsel einen Eiweisverschleiss und eine Steigerung des Grundumsatzes mit Abbau der Knochenmatrix bewirkt. R e m é (104) nimmt eine besondere Reaktionsweise des neuro-hormonellen Apparates im Sinne der von S e l y e (61) beschriebenen Anpassungssyndroms zusammen mit Grundumsatzstörungen als mögliche Entstehungsursache an. H a r r f f und S t u t h (105) haben Vergleiche zwischen den Sudeckstadien und den Vorgängen beim Adaptationssyndrom aufgestellt. Danach entspricht der Sudeck I einer Akzentuierung der STH-Mineralocorticoidfunktion. Im Stadium II sollen ACTH-Glucocorticoide überwiegen. K r a m á r stellte fest, dass die Widerstandsfähigkeit der Kapillarwandung gegen intrakapillären Druck oder extrakapillären Sog bei Albinoratten durch Stress, z. B. durch Traumen, heftigen Ärger usw. herabgesetzt wird. Er zeigte, dass die Kapillarresistenz weitgehend von der Nebennierenrindenfunktion abhängt. Nach M a u r e r (107) spielt ein erhöhter Grundumsatz bei der Genese des Sudeck eine grosse Rolle. Daher bezog man die Schilddrüse in diesen Symptomenkomplex ein.

S u n d e r - P l a s m a n n (108) wies auf einen kausalen-genetischen Zusammenhang zwischen Basedow und Sudeck hin. Die Ursache des Sudeck liegt nach seiner Meinung keineswegs im Trauma, sondern in einer abnormen Reaktionslage des Gefässnervensystems und des übergeordneten neurohumoralen Systems z. Z. des Traumas. H a r t e n b a c h (110) beobachtete, dass die Wirkung des gefässerweiternden Padutins letzten Endes zu einer Steigerung der Nebennierenrindenfunktion führt. Der therapeutische Effekt des Padutins tritt nur bei intakter Nebennierenrindenfunktion ein, was auch für eine Beteiligung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems bei der Genese des Sudeck spricht.

Über Erfolge mit ACTH und Cortisonbehandlung bei Sudeck haben u. a. D r e y e r, B r a n d t, H a r t e n b a c h, M u s s n u g berichtet.

D r e y e r (109) stellt drei Ursachen für die Wirksamkeit der ACTH-Cortisonbehandlung fest, nämlich den psychologischen Effekt, den hemmenden Einfluss auf die Ausbildung fibrinösen Gewebes und eine direkte Einwirkung auf die Kapillardurchblutung. M u s s n u g empfiehlt, ausgehend von einem Überwiegen der STH und der Mineralocorticoide beim Sudecksyndrom, vor allem zur Prophylaxe ACTH und Cortison. Bei bestehendem Sudeck schildert er Erfolge einer örtlichen Behandlung mit Hydrocortisonacetat und Prednisolon (116). Nach unserer Ansicht beruht die Wirksamkeit der ACTH-Cortisonbehandlung auch auf der erwähnten gefässabdichtenden Wirkung des Cortisons.

Die Adaptationskrankheit tritt auf, wenn die Belastung das physiologische Mass überschreitet (111). Es kommt zur Krankheit durch eine überschüssende Reaktion oder durch ein Versagen der Adaptation. Es muss nicht unbedingt eine pathologische Ausgangslage vorhanden sein, also nicht allein das Versagen der Abwehrreaktion muss zur Adaptationskrankheit führen (86), vielmehr sind die sog. "bedingenden Faktoren", d. h. die Disposition entscheidend (112).

Eigene Untersuchungen der Nebennierenrindenfunktion bei Sudeck-Patienten wiesen auch auf eine Mitbeteiligung der Nebennierenrindenfunktion hin, da fast regelmässig eine relative Insuffizienz der Nebennierenrinde zu beobachten war. Die Corticoidausscheidung stieg, wie die folgenden Tabellen zeigen (s. S. 35), bei einer relativ niedrigen Ausgangslage nach Gaben von 100 i. E. ACTH kaum über 350 μ an, während der normale Anstieg etwa 550 - 600 μ zu betragen hätte.

D i s k u s s i o n .

Alle zum Sudeck führenden Einflüsse, wie Frakturen, sonstige Traumen, chronische Weichteilentzündungen usw., stellen einen Alarmzustand dar, der zu einer erhöhten Produktion von ACTH-Glucocorticoiden führt. Bei intakter Nebenniere und normaler Ausgangslage des Organismus wird es dadurch zu Ausgleichsvorgängen kommen. Bei relativer Nebennierenrindeninsuffizienz bleiben diese aus. - W o l f, ein Mitarbeiter B l u m e n - s a a t s, stellte bei Patienten mit Frakturen mittels des Eosinophilentestes fest, dass nur bei mangelnder Nebennierenrindenaktivität ein Sudeck auftrat (90). - Bedingung für das Auftreten ist die individuelle Disposition und eine abnorme Reaktionslage des Organismus, wodurch dieser für die Wirkung der STH - Mineralcorticoide sensibilisiert ist. Die Antagonisten, die Glucocorticoide, sind, diese Sensibilisierung vorausgesetzt, durch ihr Defizit nicht in der Lage, den Ausgleich herzustellen.

Darüberhinaus spielt bei der Genese des Sudeck eine Störung im vegetativen Nervensystem, besonders im Gefässnervensystem, mit Einwirkung auf periphere Durchblutung und Stoffwechsel eine grosse Rolle.

M o s i n g e r sagt treffend (113): "Jeder Eingriff am Nervensystem löst hormonale Modifikationen aus, jede Hormonwirkung zieht neurovegetative Modifikationen nach sich." Sudeck ist wie die Endangitis obliterans ein Beispiel für eine hormonale Dysregulation, wenn auch die Faktoren die für die Genese des Sudeck in Frage kommen, noch vielfältiger sind als bei der Endangitis.

Der Einfluss von ACTH auf die Corticoidausscheidung von Patienten mit Sudeck.

Die Besserung der NNR-Funktion, die sich durch normale Ausscheidung an Corticoiden und 17-Ketosteroiden, vor allem durch einen Anstieg nach ACTH Verabreichung um mindestens das 3 - 4fache bei normaler NNR-Funktion zeigt, ging bei Patienten mit Sudeck, selbst wenn der Anstieg kaum das doppelte betrug, immer mit einer Besserung der Symptome, nämlich Abnahme der Schwellung, Verschwinden der Ödeme, Zunahme der Bewegungsfähigkeit, einher. Allerdings wurde ganz selten eine normale Ausscheidung erreicht, sie war nur relativ gebessert.

Patienten mit Sudeck	Corticoidwerte in ♂		Ketosteroidwerte in mg	
	v.ACTH	n.ACTH	v.ACTH	n.ACTH
N.A. 73 Jahre ♀ S.li.Handgelenk. z.Z. der 2. Kontrolle der NNR-Fu.Besserung	73,7	1. Kontrolle 241,20	3,3	5,8
	193,5	2. Kontrolle 360		
H.J. 56 Jahre ♀ S.re.Sprunggelenk objektive Besserung der Beschwerden	95	357	3,4	5,1
G.J. 58 Jahre ♂ Su.re.Handgelenk nur geringe Besserung	58,5	150,3	8,2	8,7
Sch.M. 46 Jahre ♀ Su.li.Arm kaum Besserung, immer noch Defizit an Corticoiden.	94,2	376,025	7,3	10,5

Patienten mit Sudeck	Corticoidwerte in μ		Ketosteroidwerte in mg	
	v.ACTH	n.ACTH	v.ACTH	n.ACTH
R.F. 66 Jahre ♀ Su.re.Handgelenk	74,10	304	1,2	7,5
G.M. 66 Jahre ♀ Su.li.Arm bei der 2.Kontr. Besserung	49,4 83,75	1. Kontrolle: 280 2. Kontrolle: 384	11,8 10,5	9,6 13,6
W.J. 55 Jahre ♂ Su.li.Unterschenkel keine Veränderung der Symptome	98	116		
W.K. 48 Jahre ♀ Su.re.Handgelenk bei 2. Überprüfung Besserung der Be- weglichkeit	141,6 160,2	1. Kontrolle: 294 2. Kontrolle: 611,9		
G.F. 78 Jahre ♀ Zust.nach Oberarmfr. re., Sudeck, Alters- osteoporose	66,5 143	1. Kontrolle: 350 2. Kontrolle: 398		
St.M. 74 Jahre ♀ Su.re.Handgelenk Sympt.teilw.ver- schwunden	185,9	487,68	6,6	23
H.F. 45 Jahre ♀ Su. li. Ellbogen Besserung des Leidens	174	378		
v.Kr.K.D. 64 Jahre ♂ Su.re.Kniegelenk Im Bereich der Patelle Knochenatrophie	75	350		

Da mit der zusätzlichen Kontrolle der Ketosteroide erst später begonnen wurde, war es uns nicht möglich, von allen Patienten die Ketosteroidwerte anzugeben.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Die Arbeit gibt einen Überblick über das ACTH, die Nebennierenrinden-Hormone, und über das Zusammenspiel der Nebennierenrinde und Hypophyse. Es wird der allgemeine Wirkungsmechanismus der Corticoide und im besonderen der Einfluss der Gluco- und Mineralocorticoide auf das reaktive Geschehen erläutert. Der Antagonismus zwischen Gluco- und Mineralocorticoiden in dieser Hinsicht kann bewiesen werden, ausserdem gezeigt werden, dass die Mineralocorticoide keine "amorphe Fraktion" der Nebennierenrinden-Hormone darstellen, sondern tatsächlich produziert und ins Blut abgegeben werden. Es wird vermutet, dass STH ein sogenannter "bedingender Faktor" für die Möglichkeit einer Wirkung der Mineralocorticoide ist.

Die Endangitis und Arteriosklerose stellen nach neuesten Untersuchungen eine wesensmässige Einheit dar, bestimmt durch eine Hormondysregulation grösseren oder kleineren Ausmasses. Durch irgendwelche "bedingende Faktoren" bekommen die prophlogistischen Hormone die Übermacht. Bei NNR-Insuffizienz, die bei Endangitis, wie die eigenen Untersuchungen zeigen, anscheinend immer besteht, haben die Antagonisten nicht die nötige Abwehrkraft, den akuten Prozess zu bremsen. Bei nicht völliger Erschöpfung der Anpassung geht die Endangitis nach langer Zeit häufig in die Arteriosklerose über. ACTH bewirkt bei Patienten mit Endangitis wie bei Gesunden eine Erhöhung der Corticoidausscheidung, jedoch ist diese im Vergleich zur normalen verschwindend klein.

Wir verfolgen das Auftreten des Sudecksyndroms nach bestimmten äusseren Einwirkungen, wie Frakturen, sonstigen Traumen usw., seine Symptome, sein histologisches Bild, die Erklärungsversuche durch neuro-vegetative Faktoren und durch eine Hormondysregulation im Sinne eines Überwiegens

der STH- und Mineralocorticoide, die durch die individuelle Disposition bei gleichzeitiger ACTH-Nebennierenrinden-Insuffizienz und Sensibilisierung des Organismus sich pathogen auswirken kann. Bei der Prüfung der Nebennierenrinden-Funktion wird offenbar, dass bei Sudeck immer eine mangelnde Reaktionsbereitschaft der Nebennierenrinde auf ACTH-Verabreichung besteht.

Herrn Professor Dr. E. K. F r e y darf ich
für die Überlassung des Themas sehr danken.

Herrn Oberarzt Privatdozenten Dr. W. H a r t e n -
b a c h danke ich für seine Unterstützung bei
der Ausarbeitung des Themas.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

1. Li et al: J.Biol. Chem. 149, 413, 1943
2. Sayers: J. Biol. Chem. 149, 425, 1943
3. Munson: Federation Proc. 9, 208, 1950
4. Li. C. H.: Symposium on Suprarenal Cortex,
Colston, Research, Society Bistol
1952 Ref. Lancet 1952 1, 814 und
Brit. med. J. 1, 864, 1953
5. Astwood, E.B.: Recent Progr. Hormone Res. 7, 1, 1952
6. Morris C.O.I.R.:Recent Progr. Hormone Res. 7, 59, 1952
7. Herlant M.: Ann. Endocr. 14, 64, 1953
8. Laqueur G.L.: Science 112, 429, 1950
9. Talbot: Clinical ACTH, Hormone Research 7, 1, 1952
10. Astwood E.B.: Recent Progr. Hormone Res. 7, 1, 1952
Prunty: J. Endocrin. 7, XXII.
11. Sayers G.: Am. J. Med. 10, 539, 1951
12. Smith: J. of. Amer. Medical Association
Vol. 88, 158, 1927
13. Thorn G.W. and Forsham: The new England J. of. Med.
242, 824, 1951
14. Sonenberg: Clinical ACTH Vol. 1, 1, 1951
15. Nelson: Clinical ACTH, Vol. 1, 49, 1951
16. Houssay: Compt. rend. Soc. Biol. 120, 725, 1935
17. Sayers G.: Am. J. Med. 10, 539, 1951

18. Gillissson: Mainz: Verh. d. Deutschen Ges. f. Innere Med. (60. Kongress): Tierexperimentelle Studien über die Beeinflussung des Vegetativums im Hinblick auf die NNR-Fu. 1954
19. Colfer: J. Physiol. 111, 328, 1950
Harris G.W.: J. Physiol. 111, 347, 1950
20. Hess W.R.: Vegetative Fu. u. Zwischenhirn, Basel 1947
21. Brown - Séquard C.E.: C.r.Seaces Acad. Sci 43, 422, 543, 1856
22. Sarett, L.H.: J.Amer.Chem.Soc.70, 1454, 1948
Hartmann F.A. and Brownell K.A.: Science 72, 76, 1930
23. Kendall, E.C.: Proc.Staff, Meet.Mayo-Clin. 24, 11, 298, 1949
24. Reichstein T.: Vitamin- und Hormonforschung I, 334, 1938
25. Wintersteiner u. Pfiffner J.J.: J. of. Biol. Chemistry 116, 291, 1936
26. Sarett L.M.: J. biol. Chem. 162, 601, 1946
27. Pfiffner J.J.: Adv. Enzymol. 2, 325, 1942
28. Heard R.D.H.: Chemistry and Metabolism of Adrenal Cortical Hormones Bd. II, S. 549, N.Y. Academic Press. 1946
29. Experienta: Separatum Vol. X 3, S. 132, 1954
Verlag, Birkhäuser, Basel
30. Pfeffer K.H. und Staudinger H.J.: Angew.Chemie 63, 321, 1951
31. Loewe S. und Voss H.E.: Schweiz.med.Wschr. 1934, 1949
32. Thorn G.W.: J.A.M.A.1954
33. Nelson: Clinical ACTH Vol. 1, 43, 1951
34. Butcher E.O.: Endocrinology 43, 30, 1948

35. Louchart and Jailer J.W.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
77, 700, 1951
36. Vogt M.: Journal of. Physiology 102, 341, 1943
37. Moeschlin S.: Schweiz.Med. Wschr. 4, 81-88, 1956
38. Selye H. and Horava: Third Annual Report on Stress Montreal
ACTH, Inc. Med. Publ. 1953
39. Bloch K.: J. of. Biol. Chemistry 157, 661, 1945
40. Dobringer K., Liebermann S. und Mitarbeiter:
Studies in Steroid Metabolism. J. biol.
Chem. 172, 1948
41. Callow N.H.: Biochem. J. 34, 276, 1940
42. Fraser R.W. Forbes A.P. und Mitarbeiter:
J. clin. Endocrin. 1, 234, 1941
43. Long C.H.N.: Recent Progr. in Hormone Res. 1, 99, 1947
44. Simpson S.A. and Tait J.F.: Fourth Annual Report on
Stress 206, Montreal ACTH Inc.Med.Publ. 1954
45. Bush J.E.: Schw.Med.Wschr. 85, 27, S. 645, 1955
46. Ingle D.J.: in Gordon: Symposium on Steroid Hormones
150, 1950
47. Earle: Clinical ACTH, Vol. 1, 139, 1951
48. Dalton J., Forsham H.P., Laidlaw J.C., Reddy W.J. and
Thorn G.W.: Use of ACTH in the Diagnosis of Adrenal
Cortical Insufficiency, Boston Massachusetts 1955
49. Whitney u. Bennet: Fed.Proc. 9, 934, 1950
Engel L.: Recent Progr. Hormone Res. 6, 1951
50. Ingbar: Clinical ACTH Vol. 1, 130, 1951

51. Desaulles P., Tripod J., Schuler W.:
Schw.Med.Wschr.: Basel 83, 45, 1088-
1089, 1953
52. Lloyd C.W.: Recent Progr. Hormone Res. 7, 469, 1952
53. Mach R.S., Fabre J., Duckert A., Borth R. und Ducommun P.:
Journal Suisse de Médecine, 84, 15, p.
407-416, 1954
54. Junkermann und Ufer: Med. Klinik 50, 39, 1666-1671, 1955
55. Kochakian Ch.D.: Ann.J.Physiol. 158, 51, 1949
56. Gregor Mc.: The Brit.Med.J.of Dermatol 63, 1, 1951
57. Selye H.: The Physiology and Pathology of Exposure
of Stress Montreal ACTH Inc., Med. Publ. 1950
58. Selye H. and Heuser G.: Fourth Annual Report on Stress 552,
ACTH Inc. Med. Publ. 1954
59. Selye H. and Horava G.: Third Annual Report on Stress
Montreal ACTH Inc. Med. Publ. 1953
60. Fishel: Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 77, 111, 1951
61. Selye H.: Einführung in das allgemeine Adaptations-
syndrom, Thieme, Stuttgart, 1953
62. Birkenfeld H.: Therapie d. Gegenwart 93, 425, 1954
63. Berg E.G.: Mü.Med.Wschr. 47, 1620, 1956
64. Selye H. und Pierre Bois: Morphologische Studien über den
Synergismus zw. dem STH und dem Mineral-
corticoiden (aus dem Institut de Médecine
et de Chirurgie experimentales) 1956
65. Selye H.: Science 121, 368, Lancaster Pa. 1955
66. Selye H.: Experienta II 35 Basel 1955

67. Hartenbach W.: Mü.med.Wschr. 14, 1956
68. Selye H.: Science 121, 368, Lancaster, Pa, 1955
69. Selye H.: Anserth J. Physiol, 1955
70. Asang E. und Mittelmeier H.: Festvortrag zu Ehren des
60. Geburtstages v. Herrn Prof.Dr.L.Singer,
Sommer 1956
71. Rokitansky: Virch.Arch. 308, 60, 1942, beschrieben von
Bredt H.
72. Virchow R.: Zellulärpathologie Berlin 1871
73. Marchand F.: Verh. 21. Kongress Inn. Med. Zentralblatt
Path. 15, 400, 1904
74. Aschoff L.: Virch.Arch. 235, 152, 1921
75. Hueck W.: Beitrag path. Anat. 66, 330, 1920
76. Billroth: Jahresbericht der I. Chir. Univ.Kl. Wien 1871
77. Winiwarter F. v.: Arch.Clin.Chir. 23, 1878
78. Buerger L.: The circulatory disturbances of the
extremities Philadelphia 1924
79. Manteuffel Zoega v.: Arch.clin.Chir. 45, 221, 1893
80. Roessle R.: Verh.Deutsche Ges. Path. 23, 89, 1920 und 27,
152, 1934
81. Klinge F.: Erg.Path. 27, 1934
82. Siegmund: Virch. Arch. 290, 3, 1938
83. Büngeler: Vorlesung im So.Sem. 1956
84. Eppinger, Kaunitz u. Popper: Dieseröse Entzündung, Wien 1935
85. Hartenbach W.: Mü. Med. Wschr. 48, 1657, 1956

86. Blumensaat C.: Hefte z. Unfallkunde 51, 1956
87. Reichle R.: Langenbecks Archiv f. kl. Chir. S. 18, 1956
88. Maurer: Chir. 11, 604, 1939
89. Rieder: Mediz. 1127, 1953
90. Blumensaat: beschrieben in: Hefte z. Unfallkunde 51, 1956
91. Rieder: Beiheft Mschr. Unfallkunde 14, 1953
92. Mau: Med. Kl. 529, 1947
93. Rieder: Arch.kl.Chir. 202, 1, 1941
94. Sudeck: Chir. 14, 449, 1942
95. Schaeffer V.: Deutsche med. Wschr. 1694, 1950
808, 1954
96. Sudeck: Zbl. Chir. 866, 974, 1939
97. Leriche und Jung: Revue chir. Paris 75, 649, 1937
98. Zimmermann u. De Takis: Arch.Surg. 23, 931, 1931
99. Scheibe G.: Langenbecks Arch.f.kl.Chir. 284, 1956
100. Leriche: Chirurgie de la douleur 3. Ausg. Paris
Masson u. Cie. 1948
101. Böhler L.: Langenbecks Archiv f. kl. Chir. 284, 43, 1956
102. Stolle: Mschr. Unfallkunde 58, 55, 1955
103. Lichtwitz: Press med. 654, 1946
104. René H.: Langenbecks Archiv f. klin. Chir. 36, 1956
105. Harrff J. u. Stuth: Zbl. Orth. 84, 359, 1954
106. Kramer J.: Pflügers Archiv 238, 91, 1936
107. Maurer: Med. Klinik 479, 1952

108. Sunder-Plasmann: Sympathikuschir., Stuttgart, Thieme, 1953
109. Dreyer A.F.: Med.J.Australia 39, II, 265, 1952
110. Hartenbach W.: Langenbecks Arch.f.kl.Chir. 67, 1956
111. Schneider: Langenbecks Arch. u. Deutsches Zbl.f.Chir. 276, 23, 1956
112. Ingle D.J.: Ann. New York med. Sc. 50, 576, 1949
113. Mosinger: Chirurg 25, 372, 1954
114. Porter C. u. Silber R.H.: J. of. Biol. Chem. 185, 201, 1950
115. Staudinger H.J. und Schmeisser M.: Z.Phys.Chem.283, 94, 1948
116. Mussnug G.: Die Medizinische 1708, 1712, 48, Dez. 1956
117. Bauer J. und Kail J.: Dtsch.Med.Wschr. 58, 76, 1528-1530, 1951

L e b e n s l a u f .

Am 12. Dezember 1931 wurde ich, Waldemar, Anton, Vitus, H o d e s als Sohn des techn. Bb. Amtmannes Johannes Hodes und seiner Ehefrau Amanda, geb. Steinhauser, in Merzalben (Pfalz) geboren.

Bis 1935 wohnte ich mit meinen Eltern in Kaltenbach (Pfalz), anschliessend bis 1945 im Lambrecht (Pfalz). 1945 siedelten wir nach Neustadt a. d. Weinstrasse über, wo ich 9 Jahre das Humanistische Gymnasium besuchte. Im Sommer 1951 legte ich die Reifeprüfung ab. Anschliessend begann ich an der Universität Mainz das Studium der Rechtswissenschaft. Nach einem Semester wechselte ich zur Medizin über und studierte in Heidelberg, wo ich im Sommer 1954 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Von Heidelberg ging ich für zwei Semester zum Studium zur Universität Innsbruck. Die letzten vier Semester war ich an der Universität München eingeschrieben.

Im Herbst 1957 schliesse ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

